

Auto-immuun encefalitis: uitdijende fenotypes

Bron: Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/Caspr2-IgG positive patients. *Ann Neurol* 2017;82(1):79-92.

Auteur: dr. M.J. Titulaer, neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2017;118(3):122-3)

SAMENVATTING

Gadoth en coauteurs beschrijven het Mayo Clinic-cohort van patiënten met anti-LGI1- of anti-Caspr2-encefalitis. Het onderzoek is grotendeels retrospectief en deels gebaseerd op (relatief beperkte) vragenlijsten. Anti-LGI1-encefalitis (n=196) betreft in de meerderheid een limbische encefalitis en epilepsie en neurocognitieve verschijnselen staan dan ook op de voorgrond. Met name de onderscheidende, stereotype focale epileptische aanvallen, niet alleen de faciobranchiale dystone aanvallen (FBDS), moeten de neuroloog doen denken aan deze ziekte. Ook worden bij een kwart tot een derde van de patiënten autonome dan wel perifere symptomen vermeld, hoewel objectief bewijs maar in een (klein) deel van de beschreven casus voorhanden was. Anti-Caspr2-encefalitis (51 patiënten) is een meer diverse ziekte, waarbij neurocognitieve symptomen, epilepsie, autonome en perifere symptomen samen voorkomen; als geheel is dit bekend als het Morvan-syndroom, maar frequenter zijn alleen bepaalde onderdelen van dit syndroom aanwezig. Voor beide ziektebeelden geldt dat de diagnostiek (MRI en LP) de arts vaak in de steek laat: MRI is normaal bij 36%, respectievelijk 59% en de LP laat mediaan 2 en 3 cellen zien. Zoals vaker beschreven lijkt het meer een encefalopathie dan een encefalitis. De auteurs beschrijven dat vrijwel alle patiënten positief reageerden op immunotherapie, hoewel (ernstige) restverschijnselen vaak overbleven.

COMMENTAAR

Zoals te verwachten van de Mayo Clinic is het een studie met grote aantallen: in 11 maanden screenden zij bijna 49.000 samples en ze beschrijven een groot cohort van 256 patiënten met LGI1/Caspr2-encefalitis. De auteurs hebben geprobeerd veel ruwe data (van in ieder geval een deel van de patiënten) online te laten zien. De nadruk op het herkennen van de ziektebeelden kan niet onderschat worden, omdat de aanvullende diagnostiek vaak weinig onderscheidend is (MRI, LP); het komt dus aan op onze klinische blik. Het herkennen van de verschillende typen epileptische aanvallen (niet al-

leen FBDS, maar ook stereotype focale aanvallen) is hierbij onmisbaar. Dit is een bevestiging van wat de Nederlandse studie van afgelopen jaar ook liet zien en ook de als nieuw beschreven 'paroxysmal-dizziness-spells' werden daarin al benoemd.¹ Zoals aangetoond door de Oxfordgroep, kan immunotherapie bij het vroeg behandelen van de epilepsie (cognitieve) schade voorkomen.² Anti-Caspr2-encefalitis komt weinig uit de verf en mijns inziens biedt het Spaans-Nederlandse artikel van afgelopen jaar meer houvast.³

Het is goed dat de auteurs LGI1 en Caspr2 specifiek benoemen en eindelijk zijn afgestapt van de term 'VGKC-complex'. Hoewel anti-VGKC-encefalitis de naam was voor deze ziekte voor de ontdekking van LGI1- en Caspr2-antistoffen in 2010, is deze term obsoleet en niet-specifiek gebleken. Door het voortdurend oprekken van de afkapwaarden zijn de meeste positieve VGKC-uitslagen irrelevant: in deze studie was ongeveer 6% van de geteste samples VGKC-positief en daarvan was maar <6% LGI1/Caspr2-positief (in Nederland circa 50%). Bij alle andere patiënten zorgde dit voor onnodige verwarring. Buiten LGI1/Caspr2 is een positieve VGKC-test waarschijnlijk irrelevant, zoals vorig jaar beschreven en recent onafhankelijk bevestigd.^{4,5}

De auteurs beschrijven een 'expansion of clinical phenotypes'. Dit is een manier om meer tests te verkopen, een miljoenenbusiness voor de Mayo Clinic en deze openbaarmaking had niet mogen ontbreken, maar ook een populaire manier om je artikel aan de hoofdredacteur te verkopen; essentieel is dat je dan overtuigende data laat zien. Die ontbreken helaas: de auteurs beschrijven perifere symptomen als nieuwe uitingsvorm van anti-LGI1-encefalitis, terwijl het zeer twijfelachtig is of LGI1 wel voorkomt in het perifere zenuwstelsel van de mens. De objectieve data voor deze patiënten zijn ook weinig overtuigend. Belangrijker: als je bijna honderdduizend samples test, moeten je tests heel goed zijn om fout-positieve uitkomsten te voorkomen; het combineren van tests verhoogt de specificiteit exponentieel. De auteurs hebben dit gedaan, maar beschrijven juist dat de aanvullende tests (immunofluorescentie van muizenbrein) vaak niet afwijkend waren; dit had tot aanvullende tests of terughoudendheid moeten leiden. Helaas is dit niet gebeurd. Een

(significante?) minderheid van de patiënten heeft vrijwel zeker dus niet de ziekte. Dit zet alle tabellen en getallen op losse schroeven. Op dezelfde manier is het onduidelijk wat de auteurs bedoelen met een 'positieve reactie' op immunotherapie, specifiek voor de niet-typische patiënten, omdat de meeste patiënten uit deze categorie wel subjectieve, maar geen objectieve verbetering lieten zien (zie online tabellen). Samenvattend is het belangrijk om de klinische blik te ontwikkelen voor deze ziektebeelden (met name voor de epileptische fenomenen) en ze te herkennen, omdat behandeling zeer dankbaar is (in weerwil van mijn kritische commentaar hierboven). Een kleinere, maar zorgvuldigere studie had ons echter meer geleerd.

REFERENTIES

1. Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016;87:1449-56.
2. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013;136(Pt 10):3151-62.
3. Van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology* 2016;87:521-8.
4. Lang B, Makuch M, Moloney T. Intracellular and non-neuronal targets of voltage-gated potassium channel complex antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:353-61.
5. Van Sonderen A, Schreurs MW, De Bruijn MA. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology* 2016;86:1692-9.